

DR-20

НОВЫЕ ХИНАЗОЛИНЗАМЕЩЕННЫЕ ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ – ИНГИБИТОРЫ HDAC-1 И 6

**А. В. Колотаев¹, А. Н. Балаев², К. А. Охманович², А. В. Громыко², В. Н. Осипов^{1,3},
Д. С. Хачатрян¹**

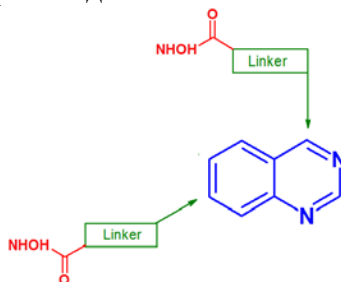
¹НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, 107076, Москва, Богородский вал, 3

²АО «Фарм-Синтез», 121357, Москва, Миусская пл., 9

³НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23
E-mail: kolotaev2005@rambler.ru

Гистондеацетилазы (HDAC) – ферменты, катализирующие удаление ацетильной группы ε-N-ацетиллизина гистонов. Модифицируя гистоны и изменяя конформацию хроматина, гистондеацетилазы играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Таким образом, HDAC является важной эпигенетической мишенью при терапии рака, а ингибиторы HDAC демонстрируют успешную картину как цитотоксические агенты [1]. Ингибиторы классических деацетилаз функционируют путем связывания иона цинка в активном центре фермента и, таким образом, инактивируют систему смены зарядов. Известно, что эффективными ингибиторами гистондеацетилаз (HDAC) являются производные гидроксамовой кислоты [2].

Различные производные 4-аминохиназолина являются ингибиторами тирозинкиназ [3] и широко применяются в противоопухолевой терапии. Нами синтезирована серия гидроксамовых кислот, связанных через линкер с производными 4-аминохиназолинов.



Синтезированные соединения проявили цитотоксическую активность в микромолярном диапазоне на различных линиях (HCT-116, SN-12, MCF-7, A549, PC-3) опухолевых клеток. Активность ряда соединений по отношению к ферментам HDAC1 и HDAC6 в несколько раз превышала активность известного ингибитора гистондеацетилазы – Вориностата (SAHA). Некоторые соединения проявили следующие антиангиогенные свойства: способность блокирования миграционной активности опухолевых клеток, влияние на инвазивный потенциал опухолевых клеток, влияние на способность эндотелиальных и опухолевых клеток формировать сосудистоподобные структуры (СПС) в 3D-культуре. В итоге выбраны кандидаты для создания противоопухолевых препаратов.

Библиографический список

1. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs / T. Eckschlager, J. Plch, M. Stiborova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, Iss. 7. – P. 1414.
2. Thaler F. Hydroxamic acids. A unique family of chemicals with multiple biological activities / F. Thaler, V. M. Patil, S. P. Gupta; ed. by S. P. Gupta. – Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013. – P. 99–151.
3. Das D. Recent advancements of 4-aminoquinazoline derivatives as kinase inhibitors and their applications in medicinal chemistry / D. Das, J. Hong // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – Vol. 170. – P. 55–72.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, Соглашение № 075-11-2018-172 от 03.12.18 (уникальный идентификатор проекта RFMEFI62418X0051).